1 – Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

Mục tiêu:

1. Tb đặc điểm 4 phương thức vận chuyển thuốc qua màng.

2. Pt các điều kiện cần thiết để 1 thuốc có thể qua được màng sinh học và các yếu tố ảnh hưởng đến vận chuyển thuốc qua màng.

Đại cương

- Dược động học (pharmacokinetics) là môn học nghiên cứu về số phận của thuốc trong cơ thể (tác động của cơ thể đến các quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc). DĐH gồm 2 phần:

+ DĐH cơ bản: Tb những kiến thức cơ bản về ADME thuốc khi nghiên cứu trên cá thể bt khỏe mạnh.

+ DĐH lâm sàng: Tb những kiến thức lq đến sự thay đổi quá trình DĐH khi áp dụng thuốc trên BN.

- Số phận của thuốc trong cơ thể được tính từ khi thuốc thâm nhập vào cơ thể bắt đầu từ vị trí đưa thuốc, tiếp theo thuốc phải vượt qua các hàng rào sinh học (màng tế bào) để vào tuần hoàn rồi di chuyển trong máu. Từ máu, thuốc đến các tổ chức và cơ quan khác nhau của cơ thể: Cơ quan đích (nơi tác dụng), tổ chức mỡ hoặc cơ (dự trữ) rồi được gan và thận đào thải. Có 4 giai đoạn liên quan đến số phận của thuốc trong cơ thể là: Hấp thu (A), phân bố (D), chuyển hóa (M), thải trừ (E).

Làm thế nào để 1 thuốc có thể qua được màng?

- Thuốc phải tiếp cận được màng => Thuốc phải tan/nước.

- Thuốc phải qua được lớp phospholipid kép => Thuốc phải tan/lipid

⇨ Thuốc có hệ số pbố lipid/nước thích hợp sẽ tự thấm qua màng (**kh.tán thụ động**).

Nếu thuốc không có đặc tính trên, thuốc cần có hệ v/chuyển đặc biệt thông qua các protein trên màng.

- Thuốc tan/nước, kích thước < đường kính kênh → **Lọc.**

- Các thuốc còn lại muốn qua màng cần gắn protein v/c (chất mang) → **Vận chuyển nhờ chất mang**.

1. Khuếch tán thụ động: Là cơ chế vận chuyển chính

a. Đặc điểm

- Theo gradient nồng độ.

- Không cần năng lượng, không đặc hiệu, không bão hòa, không cạnh tranh.

b. Điều kiện tiên quyết với dược chất để qua được màng

- Hệ số cân bằng lipid/nước phù hợp:

+ Tan trong nước để tiếp cận được màng.

+ Tan trong lipid để qua được lớp phospholipid kép.

- Ở dạng tự do không liên kết với protein.

- Ở dạng không ion hóa (dạng phân tử) ở pH môi trường => Vai trò của pH, pKa:

Vai trò của pKa dược chất và pH môi trường:

Phương trình Handerson - Hasselbalch

Đối với acid yếu	Đối với base yếu

c. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng qua màng theo cơ chế khuếch tán thụ động

- Định luật Fick: Coi 2 bên màng có môi trường đồng nhất (nước-nước hoặc dầu – dầu).

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DSK}{e}(C_1 - C_2)$$

dQ/dt: Biến thiên lượng thuốc khuếch tán qua màng theo thời gian.

D: Hệ số khuếch tán.

S: Diện tích bề mặt màng.

K: Hệ số phân bố dầu/nước của dược chất.

e: Bề dày của màng

(C_1 – C_2): Chênh lệch nồng độ giữa 2 bên màng.

=> Các yếu tố ảnh hưởng khuếch tán thụ động qua màng:

- Đặc tính của dược chất:

+ Kích thước phân tử (phân tử càng nhỏ càng dễ qua màng).

+ Tính thân lipid: Thuốc phải vừa tan trong dầu, vừa tan trong nước, thân dầu nhiều hơn thân nước (hệ số phân bố dầu/nước cao).

+ Độ ion hóa: Phụ thuộc pKa dược chất, pH môi trường. PT Handerson – Hasselbalch.

+ Khả năng lk với protein huyết tương: Dạng tự do kích thước nhỏ hơn dạng lk → Dễ qua màng hơn.

- Đặc tính màng:

+ Diện tích màng lớn → Khuếch tán cao.

+ Bề dày màng lớn → Khuếch tán thấp.

- Chênh lệch nồng độ thuốc 2 bên màng: Càng lớn → Khuếch tán càng cao.

2. Lọc: Thường gặp ở màng lọc cầu thận.

- Điều kiện:

+ Thuốc tan/nước để qua được kênh dẫn nước.

+ Kích thước nhỏ (MW<100) để qua được lỗ kênh.

- Khả năng qua màng phụ thuộc: Kích thước phân tử thuốc; áp lực lọc; kích thước lỗ màng.

- Khả năng lọc: Cầu thận (áp lực lọc rất cao, kích thước lỗ màng lớn hơn các t/chức khác) > Mạng mao mạch > Màng tế bào.

- Lọc không được coi là khuếch tán vì khả năng thấm ở đây có tính chọn lọc cao (do tính đa dạng của đường kính kênh, hình dáng, điện tích mặt trong kênh).

3. Vận chuyển nhờ chất mang

- Thuốc qua màng nhờ gắn với protein nằm ở màng tế bào. Protein sau khi gắn thuốc, biến dạng và đẩy thuốc qua các kênh. Protein vận chuyển được gọi là chất mang.

- Chất mang đóng vai trò vận chuyển xuyên màng 2 chiều: Ngoại bào ⇔ Nội bào. (Chủ yếu từ ngoài vào trong, v/c từ trong ra ngoài → Kháng thuốc bằng bơm tống thuốc).

- Đặc tính của kiểu v/c này:

+ Tính đặc hiệu: Chất mang chỉ gắn với 1 số loại thuốc nhất định → Thuốc chỉ được hấp thu tại 1 số vị trí nhất định ở ống tiêu hóa, nếu trượt qua vị trí này mà chưa được hấp thu → Có thể bị đào thải (do không có chất mang để v/c loại thuốc đó).

+ Tính cạnh tranh: Những chất có cấu trúc hóa học tương tự nhau có thể gắn với cùng 1 loại chất mang. Nếu đồng thời 2 loại thuốc này có mặt tại màng tế bào → Tranh chấp chất mang. Vd: Sử dụng đồng thời probenecid với kháng sinh penicillin.

+ Tính bão hòa: Lượng thuốc cần v/c > lượng chất mang có ở màng tế bào → Thiếu chất mang để vc. Chính nhờ quá trình này mà sự hấp thu các chất dinh dưỡng (aa, glc), vit tan/nước, chất khoáng, và vi lượng (iod, sắt) ít khi bị thừa vì lượng chất mang chỉ đủ cho yêu cầu dinh dưỡng.

- Vận chuyển nhờ chất mang gồm 2 loại:

Khuếch tán thuận lợi	Vận chuyển tích cực
Thuận gradient nồng độ	Ngược gradient nồng độ
Không cần năng lượng	Cần năng lượng
Vd: Na^+ vận chuyển qua màng nhờ chất mang thường đi cùng glucose.	Vd: Vận chuyển levodopa qua hàng rào máu não

- Vd: Vận chuyển L-Dopa qua hàng rào máu não.

- Vận chuyển nhờ chất mang: vai trò quan trọng trong ADME. Một số dược chất là cơ chất của các chất mang nằm trên phía màng đỉnh và phía màng đáy của tế bào biểu mô ruột.

Test

1. V/c qua màng theo cơ chế khuếch tán thụ động cần:…………………….. …………(cao/thấp).

2. V/c qua màng theo cơ chế v/c tích cực cần:……..

3. V/c qua màng theo cơ chế lọc cần…..